

胃癌及癌前病变中PTEN及微卫星不稳定的变化及二者的关系

李异玲, 田忠, 傅宝玉

■背景资料

抑癌基因失活和微卫星不稳定(MSI)是肿瘤常见的遗传学改变之一, 在肿瘤的形成中起重要作用, 目前研究表明, PTEN与肿瘤的浸润转移关系密切, MSI与肿瘤的早期诊断、病理类型和预后等有关, PTEN可做为MSI作用的靶基因。

李异玲, 傅宝玉, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001
田忠, 中国医科大学附属盛京医院微创外科 辽宁省沈阳市 110003
李异玲, 中国医科大学博士, 副教授, 副主任医师, 主要从事胃癌相关基因学的研究。
辽宁省教育厅资助项目, No. 20061006
通讯作者: 李异玲, 110001, 沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院消化内科. lyl-72@163.com
电话: 024-83282199
收稿日期: 2008-04-27 修回日期: 2008-06-24
接受日期: 2008-06-30 在线出版日期: 2008-08-08

Changes of tumor suppressor gene PTEN and microsatellite instability in gastric cancer and precancerous lesion and their correlations

Yi-Ling Li, Zhong Tian, Bao-Yu Fu

Yi-Ling Li, Bao-Yu Fu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Zhong Tian, Department of Microinvasive Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110003, Liaoning Province, China
Supported by: the Education Department Foundation of Liaoning Province, No. 20061006
Correspondence to: Dr. Yi-Ling Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. lyl-72@163.com
Received: 2008-04-27 Revised: 2008-06-24
Accepted: 2008-06-30 Published online: 2008-08-08

Abstract

AIM: To investigate the changes of tumor suppressor gene PTEN and microsatellite instability (MSI) in gastric cancer and precancerous lesion as well as the relationship between them.

METHODS: Samples of gastric cancer and precancerous lesion were collected from endoscopy center and oncology surgery department of China Medical University. There were 30 cases in each group. PCR-SSCP silver staining was used to analyze the loss of heterozygosity (LOH) in PTEN gene and MSI. PTEN mutations were

detected by PCR-SSCP and sequencing, and PTEN protein expression was detected by S-P immunohistochemistry.

RESULTS: The percentages of PTEN LOH in atrophic gastritis without intestinal metaplasia, atrophic gastritis with intestinal metaplasia, atypical hyperplasia, early-stage gastric cancer, and advanced gastric cancer were 10%, 10%, 13.3%, 20%, and 30%; meanwhile, the proportions of MSI were 13.3%, 16.7%, 23.3%, 36% and 40%, separately. The protein expression of PTEN in normal gastric mucosa was 100%, in chronic superficial gastritis, and it was 96.7%, 90.0%, 76.7%, 73.3%, 63.3%, 60.0% and 43.3% in chronic superficial gastritis, chronic atrophic gastritis without intestinal metaplasia, atrophic gastritis with intestinal metaplasia, moderate atypical hyperplasia, severe atypical hyperplasia, early-stage gastric cancer, and advanced gastric cancer, separately. PTEN mutation was detected in 3 cases, all of whom were found with advanced gastric cancer and positive for MSI.

CONCLUSION: Loss and mutation of PTEN gene are closely associated with the invasion and metastasis of gastric cancer. PTEN protein expression is down-regulated during the pathogenesis of gastric cancer, and MSI is a early molecular marker in the pathogenesis of gastric cancer. PTEN mutation is commonly occurred in MSI-positive gastric cancer.

Key Words: PTEN; Mutation; Microsatellite instability; Gastric cancer; Precancerous lesion

Li YL, Tian Z, Fu BY. Changes of tumor suppressor gene PTEN and microsatellite instability in gastric cancer and precancerous lesion and their correlations. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2470-2475

摘要

目的: 探讨胃癌及癌前病变中抑癌基因PTEN和微卫星不稳定(MSI)的变化以及二者的关系。

方法: 胃癌及癌前病变标本取自中国医科大

■同行评议者

房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科

学附属第一医院内窥镜中心和肿瘤外科手术, 每组30例, PTEN杂合性缺失(LOH)和MSI应用PCR-SSCP银染色方法检测, PTEN基因突变通过PCR-SSCP ABI测序方法检测, S-P免疫组化检测PTEN蛋白质表达。

结果: 在萎缩性胃炎无肠化、萎缩性胃炎伴肠化、不典型增生、早期胃癌、进展期胃癌中PTEN LOH率和MSI率分别为10%、10%、13.3%、20%、30%和13.3%、16.7%、23.3%、36%、40%。PTEN蛋白质表达在正常胃黏膜为100%, 在慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎无肠化、慢性萎缩性胃炎伴肠化、中度不典型增生、重度不典型增生、早期胃癌、进展期胃癌中PTEN蛋白质的表达分别为96.7%、90.0%、76.7%、73.3%、63.3%、60.0%、43.3%。所有病例共检测到3例PTEN突变, 这3例均为MSI阳性的进展期胃癌。

结论: PTEN缺失及突变与胃癌的浸润转移关系密切, 在胃癌的发病过程中, PTEN蛋白呈下调性表达, MSI是胃癌发生的早期分子标志, PTEN基因突变常发生在MSI阳性的进展期胃癌中。

关键词: 胃癌; 癌前病变; PTEN; 突变; 微卫星不稳定

李异玲, 田忠, 傅宝玉. 胃癌及癌前病变中PTEN及微卫星不稳定的变化及二者的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16(22): 2470-2475

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2470.asp>

0 引言

胃癌的发生是一个多步骤、多阶段的过程, 他涉及到多种癌基因、抑癌基因、错配修复基因、端粒端粒酶、细胞黏附因子等的异常和积累。PTEN是1997年美国3个实验室先后在10q²³位点发现的一个新的肿瘤抑制基因, 他是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。迄今研究发现, 机体多种肿瘤中存在PTEN基因突变、缺失或甲基化等遗传学改变^[1], 本研究将探讨胃癌及癌前期病变中PTEN的缺失和失活。在肿瘤分子生物学研究上另一个受到高度重视的基因变异类型是DNA错配修复基因功能的失活, 主要表现为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI), 胃癌是MSI发生率较高的恶性肿瘤^[2], 但由于微卫星位点的选择及结果判定标准的不同, 使得MSI阳性率有很大差异, 本研究将根据国际MSI工作站的要求, 选择同样的微卫星标记点, 用同样的判定标准来探讨从癌前

期病变到胃癌的发生过程中MSI的变化。由于PTEN第7, 第8外显子的编码序列存在(A)₆重复单位, 他可作为MSI作用的靶位点^[3], 本研究将会探讨胃癌及癌前期病变中PTEN基因突变与MSI的关系, 从而明确PTEN可否作为MSI作用的靶基因。

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国医科大学附属一院2006-2007年胃镜中心活检标本及肿瘤外科术后大体标本胃癌及癌前病变和相对应的正常胃黏膜各30例, 经OCT包埋固定, 立即置于液氮罐中, -70℃冰箱中永久保存。PTEN LOH引物D10S215, D10S541, D10S2491以及MSI微卫星标记位点BAT26, D2S123, D5S346, D17S799, D18S34引物序列均由www.gdb.org上查询获得; Exon5和Exon8引物序列由参考文献中获得, 上述引物均由北京奥科公司合成。PCR所用Taq DNA聚合酶、缓冲液、dNTP、Marker、一次性耗材等均购自大连宝生物公司。免疫组化S-P试剂盒、鼠抗人mAb浓缩液(1:200)购自福州迈新公司。2400 PCR扩增仪、BIO-RAD垂直电泳槽: 美国PE公司。琼脂糖电泳仪: 北京分析仪器厂。TG-16台式离心机: 上海分析仪器厂。恒温水浴箱: 南京化学仪器厂。

1.2 方法

1.2.1 提取组织DNA: 采用饱和氯化钠法提取组织DNA。

1.2.2 PCR-SSCP变性聚丙烯酰胺凝胶电泳检测PTEN杂合性缺失: 反应体积为20 μL, 含引物0.4 μmol/L, 10×Buffer 2 μL(含Mg²⁺ 2.0 μmol/L), dNTP 200 mmol/L, Taq DNA聚合酶1单位, 基因组DNA 200 ng。反应条件为: 95℃预变性5 min, 94℃ 45 s, 55℃ 45 s, 72℃ 60 s, 进行35个循环, 72℃延伸10 min。PCR产物按1:5与变性缓冲液混合, 97℃变性10 min后立即置于冰水中, 160 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳4 h, (丙烯酰胺: 甲叉丙烯酰胺29:1, 含7 mol/L尿素), 电泳后银染, 观察结果。若肿瘤组织较正常组织相比, 条带缺失或减弱75%以上者可判定为杂合性缺失。

1.2.3 PCR银染-ABI测序系统检测PTEN基因突变: PCR反应体积为20 μL, 含引物2.5 μmol/L, 10×Buffer 2 μL(含Mg²⁺ 2.0 mmol/L), dNTP 200 mmol/L, Taq DNA聚合酶1单位, 基因组DNA 200 ng。反应条件为: 95℃预变性5 min, 94℃ 45 s, 58℃ 30 s, 72℃ 60 s, 进行35个循环, 72℃延伸10 min, PCR产物经120 g/L聚丙烯酰胺电泳, 银染,

■创新盘点

本文应用PCR-SSCP和免疫组化方法, 探讨胃黏膜癌变过程中PTEN LOH和蛋白表达的变化, 应用国际MSI工作站推荐的标准来判定MSI的动态变化, 结果表明PTEN缺失及突变与胃癌的浸润转移关系密切, 在胃癌的发病过程中, PTEN蛋白呈下调性表达, MSI是胃癌发生的早期分子标志, PTEN基因突变常发生在MSI阳性的进展期胃癌中。

■应用要点

通过检测PTEN与MSI,可以早期诊断胃癌,判断预后.

表 1 胃癌及癌前期病变中PTEN杂合性缺失 (%)

病变	D10S215	D10S541	D10S2491	总缺失率
萎缩性胃炎	3.3(1/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)	10.0
肠上皮化生	3.3(1/30)	3.3(1/30)	3.3(1/30)	10.0
不典型增生	6.7(2/30)	3.3(1/30)	6.7(2/30)	13.3
早期胃癌	6.7(2/30)	10(3/30)	6.7(2/30)	20.0
进展期胃癌	13.3(4/30)	6.7(2/30)	13.3(4/30)	30.0

表 2 PTEN在胃癌中的突变

病例	外显子	LOH	密码子	碱基改变	临床分期	病理
11	5	+	91	GAA to CAA	Ⅲ。	印戒细胞癌
19	8	+	335	CGA to TGA	Ⅱ	低分化腺癌
22	8	+	329	Del 4 bp	Ⅲ。	未分化癌

突变带通过ABI测序系统进行测序.

1.2.4 PCR-SSCP变性聚丙烯酰胺凝胶电泳检测MSI: 具体方法同2. 与正常组织相比,胃癌及癌前期病变组织有额外的DNA等位片段或出现等位片段泳动,即可判断为MSI. 其中1个位点发生MSI为MSI-L, 2个或2个以上位点发生MSI为MSI-H, 没有MSI发生为MSS.

1.2.5 S-P免疫组化法检测PTEN蛋白表达: 细胞质内见清晰棕褐色颗粒者为PTEN表达阳性细胞. 每例切片选5个高倍视野,按阳性细胞数占同类计数细胞的百分比,将免疫组化结果分为: 阴性(-), <5%; 弱阳性(+), 5%-25%; 中度阳性(++), 25%-50%; 强阳性(+++), >50%.

统计学处理 实验结果数据资料以mean±SD表示,差异显著性采用t检验,应用Spearman分析等级资料.

2 结果

2.1 PTEN杂合性缺失 PCR-SSCP银染法检测结果表明,在胃癌癌前期病变萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生中,PTEN的杂合性缺失率分别为10%、10%、13.3%,在早期胃癌中,PTEN的杂合性缺失率为20%,进展期胃癌中PTEN的杂合性缺失率为30%,而PTEN基因突变在癌前期病变及早期胃癌中无1例出现,在进展期胃癌中出现比率为10%(表1).

2.2 PTEN基因突变 在所有的癌前期病变及早期癌中均未出现PTEN基因突变,在进展期胃癌中,Exon5检测到1例突变,Exon8检测到2例突变(表2).

2.3 PTEN蛋白的表达 通过S-P免疫组化方法测

表 3 PTEN蛋白在胃癌发生各阶段的表达情况 (n = 30)

病理学特征	PTEN表达				阳性率(%)
	-	+	++	+++	
正常胃黏膜	0	1	2	27	100.0
慢性浅表性胃炎	1	2	7	20	96.7
慢性萎缩性胃炎(无肠化)	3	3	3	21	90.0
慢性萎缩性胃炎(伴肠化)	7	4	3	16	76.7
中度不典型增生	8	5	6	11	73.3
重度不典型增生	11	7	2	10	63.3
早期胃癌	12	11	4	3	60.0
进展期胃癌	17	8	3	2	43.3

表 4 胃癌及癌前期病变中MSI的检出率 (n = 30)

病变	BAT26	D2S123	D5S346	D17S799	D18S34
萎缩性胃炎	1	1	0	1	2
肠上皮化生	2	0	1	1	2
不典型增生	3	2	2	2	1
早期胃癌	7	6	6	6	5
进展期胃癌	6	5	4	7	9

定PTEN编码产物的表达,结果表明,在胃黏膜癌变过程中,PTEN编码产物的阳性表达率逐渐降低,缺失率逐渐升高,具体表达强度及表达率见表3.

2.4 胃癌及癌前期病变中MSI在所选位点的检出率 由于应用PCR-SSCP技术检测MSI的方法简单,结果可靠,MSI目前已经成为基因领域预测肿瘤发生,早期诊断,判定分期及预后的有效手段,但由于不同研究选择标志物的数量及位点的不同,MSI-H,MSI-L判定标准的不同,使得研究结果有很大的差异.目前国际MSI工作站推荐一组检测微卫星标志物至少应为5个,本实验根据国际MSI工作站推荐的位点进行检测,结果见表4.

2.5 胃癌及癌前期病变中MSI阳性率 根据国际MSI工作站推荐的判定标准,其中有≥2个标志物发生MSI时为MSI-H,1个标志物发生MSI时为MSI-L,没有MSI发生为MSS,胃癌及癌前期病变中MSI的表达情况见表5.

2.6 MSI与PTEN基因突变的关系 检出的3例PTEN基因突变的胃癌病例,均为MSI阳性病例,1例为1个位点MSI(BAT26),另外2例为2个位点MSI(分别为D2S123、D17S799;BAT26、D18S34).

3 讨论

PTEN作为抑癌基因的候选基因, 其蛋白产物与张力蛋白, 辅助蛋白及酪氨酸磷酸酯酶有同源性. 目前研究发现, PTEN有如下功能: (1)参与胚胎的正常发育, 因此胚系PTEN基因突变常可以引发3种罕见的常染色体显性遗传肿瘤综合征^[4-5]. (2)通过G₁期阻滞或诱导细胞凋亡机制, 抑制细胞生长^[6]. (3)抑制端粒酶活性^[7]. (4)抑制细胞迁移、铺展和局部黏附^[8]. PTEN在机体多种肿瘤中存在缺失或失活, 其基因失活表现为突变或(和)缺失, PTEN mRNA或蛋白表达降低, 甚至不表达. 目前的研究发现PTEN基因突变可见于脑胶质瘤, 子宫内膜癌, 乳腺癌以及恶性黑色素瘤等, 最早发现PTEN基因存在的是恶性胶质瘤, 其10q²³ LOH率为70%-80%, PTEN基因突变率为27%-39%^[9]; 在前列腺癌中, PTEN LOH率为32%-63%, PTEN基因突变率为12%-25%^[10]; 在子宫内膜癌中, PTEN LOH率为28%-43%, PTEN基因突变率为21%-27%, 而在子宫内膜增生中, PTEN基因突变率为19%^[11]; 对卵巢癌的研究发现, PTEN LOH率为27.3%-42.1% PTEN基因突变率为8.3%-21%, 在卵巢良性病变卵巢囊肿中, PTEN LOH率为56.3%, PTEN基因突变率为20.6%^[12]; 另据报道, PTEN LOH率在肺癌为27%-50%, 乳腺癌48%, 黑色素瘤48%, 头颈癌40%, 胰腺癌为37%, 甲状腺癌35%. 关于PTEN与消化道肿瘤的关系, 目前认为在具有遗传倾向的结直肠肿瘤如青少年多发性息肉病中发病率较高, 而在散发性结直肠癌中发病率较低^[13]. 关于PTEN与胃癌发生的关系, 本研究结果表明, 在胃癌癌前期病变萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生中, PTEN的杂合性缺失率分别为10%、10%、13.3%, 在早期胃癌中, PTEN的杂合性缺失率为20%, 进展期胃癌中PTEN的杂合性缺失率为30%, 而PTEN基因突变在癌前期病变及早期胃癌中无1例出现, 在进展期胃癌中出现比率为10%, 这说明PTEN基因缺失或失活与胃癌的发生有关, 尤其与胃癌的浸润和转移关系更密切. 其中在出现PTEN基因突变的3个病例中, 1例肿瘤位于贲门处, 累及食管下段, 病理提示为印戒细胞癌; 1例肿瘤位于胃体, 未穿透浆膜, 伴有腹腔动脉周围淋巴结转移, 病理提示未分化癌; 1例肿瘤位于胃窦部, 侵及肌层, 肿瘤边缘5 cm以内有淋巴结转移, 病理提示低分化腺癌.

Correan *et al*认为, 肠型胃癌的发生, 存在着从慢性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型性增

表 5 胃癌及癌前期病变中MSI的表达情况

病例	MSS	MSI-L(%)	MSI-H(%)	总MSI率(%)
萎缩性胃炎(30)	26	10(3/30)	3.3(1/30)	13.3
肠上皮化生(30)	25	13.3(4/30)	3.3(1/30)	16.7
不典型增生(30)	23	13.3(4/30)	10.0(3/30)	23.3
早期胃癌(30)	19	10.0(3/30)	26.0(8/30)	36.0
进展期胃癌(30)	18	10.0(3/30)	30.0(9/30)	40.0
高中分化腺癌(32)	15	15.6(5/32)	37.5(12/32)	53.1
低分化腺癌(12)	8	16.6(2/12)	16.6(2/12)	33.3

生-癌变的-系列变化, 本实验结果表明, PTEN蛋白在正常胃黏膜中为100%表达, 在慢性浅表性胃炎中的表达率为96.7%, 与正常胃黏膜相比, 无显著差异. 在无肠化的萎缩性胃炎中的表达率为90.0%, 而在伴有肠化的萎缩性胃炎中表达率为76.7%, 两者之间差异显著($P<0.05$), 说明抑癌基因PTEN对于增生性萎缩性胃炎向恶性转化过程中作用明显, 不典型增生组PTEN缺失率较萎缩性胃炎伴肠化高, 且有显著差异($P<0.05$), 但对于中度、重度不典型增生PTEN缺失频率之间无显著差异, 但Spearman分析结果显示表达强度有差异, 说明随着增生程度的增加, 抑癌基因的缺失也越来越明显. 在从不典型增生向癌的发生过程中, PTEN呈持续性缺失, 并且随着肿瘤恶性程度的增加, PTEN的缺失率增高. 综合以上研究结果, 我们认为抑癌基因PTEN蛋白在胃癌的发生过程中进行性下调, 其缺失在癌前期病变萎缩性胃炎阶段就开始出现, 一直持续到进展期胃癌, 并且随着恶性程度的增加, PTEN蛋白缺失率增高, 其机制可能与抑制细胞生长、迁移、铺展和局部黏附, 促进血管形成等有关, 结合基因学检测结果, PTEN蛋白表达的缺失一方面由于基因突变所致, 另一方面也可以发生在mRNA和蛋白质水平.

MSI是肿瘤常见的遗传改变之一, 在肿瘤的形成中起重要作用, 是肿瘤形成的一个机制. 从基因水平看, MS做为基因变异和重排的来源, 可能在肿瘤-基因调控中起重要作用^[14-16]. 目前研究结果表明, MSI与肿瘤的早期诊断、浸润、分期、转移、病理类型、预后等有关, MSI阳性表达见于肺癌, 乳腺癌, 胃癌, 结肠癌, 泌尿系统肿瘤, 白血病, 子宫内膜癌, 胶质瘤等多种肿瘤中^[17-20]. 目前国际MSI工作站推荐一组检测微卫星标志物至少应为5个, 其中有 ≥ 2 个标志物发生MSI时为MSI-H, 1个标志物发生MSI时为MSI-L, 没有

同行评价

本研究分析了胃癌及癌前病变中抑癌基因PTEN及微卫星不稳定(MSI)的变化以及二者的关系, 有一定的理论意义, 选用方法恰当, 结果可信, 具有较好的学术价值.

MSI发生为MSS^[21]。随着标志物的选择和判定标准的统一, MSI与肿瘤发生的关系也将进一步明确。目前研究表明, MSI阳性与MSI阴性的肿瘤可能存在不同的机制, 其中胃癌发生MSI变异频率是最高的, 高于其他任何一种散发性癌, 具体原因不清^[22]。关于MSI与胃癌的关系国内外研究的较多, 结果也很不一致, Vauhkonen *et al*^[23]研究认为MSI阳性的胃癌具有低浸润、预后好的特点, 并且在肠型胃癌的阳性率高于弥漫型胃癌。Hasuo *et al*^[24]研究发现早期胃癌行内镜下切除术后, MSI的检测可作为评判肿瘤复发的标志。关于MSI与癌前病变的关系, 国内外相关研究较少, Roa *et al*^[25]研究表明在慢性胃炎无癌变的肠化组织中MSI的表达率为59%, 本研究根据国际MSI工作站的推荐选择5个MSI标志物, 根据上述的标准进行判定, 其结果表明, 萎缩性胃炎MSI总的阳性率为13.3%, 其中10%为MSI-L; 肠上皮化生中MSI阳性率为16.7%, 13.3%为MSI-L; 不典型增生组MSI总的检出率为23.3%, 其中13.3%为MSI-L; 在胃癌患者中, MSI总的阳性率为40%, 10%为MSI-L, 30%为MSI-H; 上述研究结果表明MSI在萎缩性胃炎及肠上皮化生等癌前期病变阶段就开始出现, 说明MSI是胃癌发生的早期事件之一。关于MSI与胃癌分化的关系, 文献报道不尽一致, Tajima *et al*^[26]研究发现MSI的表达与HGM, MUC6相一致, 在高分化腺癌中的阳性率显著高于低分化腺癌。Mizoshita *et al*^[27]发现低分化腺癌MSI发生率高于高分化腺癌, MSI与胃癌的浸润转移关系密切。本研究结果表明, 高分化腺癌中MSI的阳性率明显高于低分化腺癌($P < 0.05$), 提示MSI阳性胃癌恶性程度可能相对较低。

以MSI为特征的错配修复系统异常, 通过增加癌相关基因的突变率而在肿瘤的发生中占有重要地位, 但哪个基因是MSI作用的靶基因尚未明确, 目前研究认为TGF β II R, IGF- II R可作为MSI作用的靶基因, 由于PTEN第7、第8外显子的编码序列存在(A)₆重复单位, 而单核苷酸的重复序列常常是伴有MSI肿瘤发生基因突变的靶位点, 因此目前认为PTEN也可以作为MSI的靶基因^[28-29], Konopka *et al*^[30]通过对56例子宫内膜癌患者PTEN及MSI关系的研究, 其结果提示PTEN在MSI阳性的病例中突变率为77.8%, 在MSI阴性的病例中突变率为39.5%, 二者之间有显著差异, 而且MSI及PTEN均阳性的子宫内膜癌具有低分化、预后差的特点。本研究结果表明, 在

胃癌的发生中, PTEN的突变率为10%, 而发生PTEN突变的病例均为MSI阳性的病例, 由此提示PTEN突变与MSI阳性的胃癌关系更密切, 上述结果有待于选择更多的病例, 更深入的研究来进一步证实。

4 参考文献

- 1 Maehama T. PTEN: its deregulation and tumorigenesis. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 1624-1627
- 2 Bacani J, Zwingerman R, Di Nicola N, Spencer S, Wegrynowski T, Mitchell K, Hay K, Redston M, Holowaty E, Huntsman D, Pollett A, Riddell R, Gallinger S. Tumor microsatellite instability in early onset gastric cancer. *J Mol Diagn* 2005; 7: 465-477
- 3 Söreide K, Janssen EA, Söiland H, Körner H, Baak JP. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 395-406
- 4 Devi M, Leonard N, Silverman S, Al-Qahtani M, Gargis R. Testicular mixed germ cell tumor in an adolescent with Cowden disease. *Oncology* 2007; 72: 194-196
- 5 Teresi RE, Zbuk KM, Pezzolesi MG, Waite KA, Eng C. Cowden syndrome-affected patients with PTEN promoter mutations demonstrate abnormal protein translation. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 756-767
- 6 Martelli AM, Cocco L, Capitani S, Miscia S, Papa S, Manzoli FA. Nuclear phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and PTen: emerging key regulators of anti-apoptotic signaling and carcinogenesis. *Eur J Histochem* 2007; 51 Suppl 1: 125-131
- 7 Bae JJ, Rho JW, Lee TJ, Yun SS, Kim HJ, Choi JH, Jeong D, Jang BC, Lee TY. Loss of heterozygosity on chromosome 10q23 and mutation of the phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 tumor suppressor gene in Korean hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Rep* 2007; 18: 1007-1013
- 8 Leslie NR, Yang X, Downes CP, Weiher CJ. The regulation of cell migration by PTEN. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1507-1508
- 9 Yang Y, Shao N, Luo G, Li L, Nilsson-Ehle P, Xu N. Relationship between PTEN gene expression and differentiation of human glioma. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 469-475
- 10 Pourmand G, Ziaee AA, Abedi AR, Mehrsai A, Alavi HA, Ahmadi A, Saadati HR. Role of PTEN gene in progression of prostate cancer. *Urol J* 2007; 4: 95-100
- 11 Sobczuk A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Pertyński T. MMAC/PTEN gene expression in endometrial cancer: RT-PCR studies. *Pol J Pathol* 2006; 57: 137-140
- 12 Cirpan T, Aygul S, Terek MC, Kazandi M, Dikmen Y, Zekioglu O, Sagol S. MMAC tumor suppressor gene expression in ovarian endometriosis and ovarian adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 278-281
- 13 Kim DK, Myung SJ, Yang SK, Hong SS, Kim KJ, Byeon JS, Lee GH, Kim JH, Min YI, Lee SM, Jeong JY, Song K, Jung SA. Analysis of PTEN gene mutations in Korean patients with Cowden syndrome and polyposis syndrome. *Dis Colon*

- Rectum* 2005; 48: 1714-1722
- 14 Shao J, Washington MK, Saxena R, Sheng H. Heterozygous disruption of the PTEN promotes intestinal neoplasia in APCmin/+ mouse: roles of osteopontin. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2476-2483
 - 15 Woerner SM, Kloor M, von Knebel Doeberitz M, Gebert JF. Microsatellite instability in the development of DNA mismatch repair deficient tumors. *Cancer Biomark* 2006; 2: 69-86
 - 16 Cervantes A, Rodríguez Braun E, Pérez Fidalgo A, Chirivella González I. Molecular biology of gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 208-215
 - 17 Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, French AJ, Laurie JA, Goldberg RM, Thibodeau SN, Witzig TE. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 729-737
 - 18 Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 192-198
 - 19 Rosen DG, Cai KQ, Luthra R, Liu J. Immunohistochemical staining of hMLH1 and hMSH2 reflects microsatellite instability status in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 1414-1420
 - 20 Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, Bond JH. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006; 131: 1700-1705
 - 21 Pizzi C, Di Maio M, Daniele S, Mastranzo P, Spagnoletti I, Limite G, Pettinato G, Monticelli A, Cocozza S, Contegiacomo A. Triplet repeat instability correlates with dinucleotide instability in primary breast cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 193-199
 - 22 Ashktorab H, Smoot DT, Farzanmehr H, Fidelia-Lambert M, Momen B, Hyland L, Iacosozi-Dononue C, Carethers JM, Goel A, Boland CR, Giardiello FM. Clinicopathological features and microsatellite instability (MSI) in colorectal cancers from African Americans. *Int J Cancer* 2005; 116: 914-919
 - 23 Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 651-674
 - 24 Hasuo T, Semba S, Li D, Omori Y, Shirasaka D, Aoyama N, Yokozaki H. Assessment of microsatellite instability status for the prediction of metachronous recurrence after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 89-94
 - 25 Roa JC, Villaseca MA, Roa I, Araya JC. [Genetic changes in chronic gastritis: study of microsatellite instability and loss of heterozygosity] *Rev Med Chil* 2003; 131: 1365-1374
 - 26 Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, Nishino N, Aoki S, Kato M, Morohara K, Kaetsu T, Kusano M. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in early differentiated-type tumors of the stomach: clinicopathologic significance and genetic background. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6469-6479
 - 27 Mizoshita T, Tsukamoto T, Cao X, Otsuka T, Ito S, Takahashi E, Nakamura S, Nakamura T, Yamamura Y, Tatematsu M. Microsatellite instability is linked to loss of hMLH1 expression in advanced gastric cancers: lack of a relationship with the histological type and phenotype. *Gastric Cancer* 2005; 8: 164-172
 - 28 Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1784: 150-158
 - 29 Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H. Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J Biol Chem* 2007; 282: 7329-7338
 - 30 Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czapczak D, Paszko Z, Bidziński M, Olszewski W, Goluda C. Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 361-371

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志英文摘要要求

本刊讯 本刊英文摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致. 具体格式要求如下: (1)题名文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致; (2)作者 署名一般不超过8人. 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”; (3)单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China; (4)基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801; (5)通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wjcd@wjgnet.com; (6)收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: . (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-08)